

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/067951 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/7072, A61P 33/00 // (A61K 31/7072, 31:4706)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01890

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Februar 2002 (22.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 08 851.5 23. Februar 2001 (23.02.2001) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RESPROTECT GMBH [DE/DE]; Fieldstrasse 34,
01307 Dresden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FAHRIG, Rudolf, Hin-
rich, Hermann [DE/DE]; Fritz-Goy-Weg 3, 30657 Han-
nover (DE). SONNTAG, Denise [DE/DE]; Tzschimmer-
strasse 36, 01309 Dresden (DE).(74) Anwalt: PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des BerichtsZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/067951 A2

(54) Title: USE OF 5-SUBSTITUTED NUCLEOSIDES AND/OR PRODRUGS THEREOF IN THE RESISTANCE-FREE
TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 5-SUBSTITUIERTEN NUKLEOSIDEN UND/ODER DEREN PRODRUGS ZUR RE-
SISTENZFREIEN THERAPIE VON INFEKTIONSKRANKHEITEN(57) Abstract: The invention relates to the use of 5-substituted nucleosides and/or prodrugs thereof together with at least one active
substance in order to produce a medicament or combination preparation used in the resistance-free treatment of infectious diseases
caused by bacteria or protozoa.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Nukleosiden und/oder derer Prod-
rugs zusammen mit mindestens einem aktiven Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels oder Kombinationspräparates zur resis-
tenzfreen Therapie von durch Bakterien oder Protozoen hervorgerufenen Infektionskrankheiten.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

Verwendung von 5-substituierten Nukleosiden und/oder
deren Prodrugs zur resistenzfreien Therapie von In-
fektionskrankheiten

5 Die Resistenzbildung gegenüber der Behandlung mit Me-
dikamenten stellt einen universellen Abwehrmechanis-
mus von Mikroorganismen, Tieren und Pflanzen dar.
Beim Menschen findet man diesen Abwehrmechanismus in
Tumoren. Meist führt die Vervielfachung (Amplifikati-
10 on) bestimmter Gene zur Resistenzbildung. Diese Gen-
amplifikation verursacht die Überproduktion eines
Genprodukts, das direkt oder indirekt die Wirkung des
Arzneimittels reduziert. Die Resistenzbildung von
Plasmodien (Erreger der Malaria) und Leishmanien
15 (Flagellaten als Erreger der Orientbeule u.a.m.) be-
ruht teilweise auf der Amplifikation der gleichen Ge-
ne wie in menschlichen Tumoren.

20 Der Nachweis, daß Genamplifikation bei Bakterien zu
Resistenzen führt, ist bei Proteusbakterien, Escheri-

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

2

chia coli, Streptokokken und Staphylokokken gelungen. Alle sind wichtige Hospitalismuskeime und Erreger von Harnwegsinfekten (Romero and Palacios, gene amplification und genome plasticity in procaryotes, Ann. Rev. Genet. 1997). Der der Genamplifikation zugrunde liegende Mechanismus, die Rekombination, kann ebenfalls zur Resistenzbildung führen. Eindeutig nachgewiesen ist diese Form der Resistenzbildung ausnahmslos bei allen Arten von Bakterien, jedoch auch für menschliche Tumoren und alle bisher untersuchten Organismen.

Malaria ist eine Sammelbezeichnung für Infektionen durch Protozoen der Gattung Plasmodium. Durch zunehmende Resistenz der Plasmodien gegen Chemotherapeutika und der Anopheles-Mücken gegen Insektizide verschlechtert sich die Situation zunehmend. Beide Resistenzen können durch Genamplifikation/Rekombination verursacht werden.

Als Antimalaria-Arzneimittel werden 4-Aminochinoline (Chloroquin, Amodiaquin, Mepacrin und Sontaquin) verwendet. Diese sind Analoga von Chinin. Weiterhin gibt es zwei Gruppen von Antifolaten, einmal die Dihydrofolat-Reduktase (DHFR) -Inhibitoren (Pyrimethamin und Proguanil) und zum anderen die Sulphone und Sulphonamide. Resistenzen können daher durch Amplifikation des DHFR-Gens entstehen (Cowman and Lew, 1989; Cowman and Lew, 1990; Tanaka et al., 1990a; Tanaka et al. 1990b; Watanabe and Inselburg, 1994). Die Amplifikation von "Multi-drug-resistance"-Genen spielt ebenfalls eine Rolle (Foote et al., 1989). Die Amplifikation des pfmdr1-Gens ist z.B. an die Resistenz gegenüber Mefloquin, Halofantrin und Chinin gebunden (Wilson et al., 1989; Cowman et al., 1994). Durch zunehmende Resistenz der Plasmodien gegen Chemotherapeutika und der Anopheles-Mücken gegen Insektizide

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

3

verschlechtert sich die Situation zunehmend. Beide
Resistenzen können durch Genamplifikation/Rekombi-
nation verursacht werden. Über die Verhinderung
Chemotherapie-induzierter Genamplifikation soll die
5 Resistenzbildung von Plasmodien verhindert werden.

Leishmaniasen sind durch Leishmanien (intrazellulär
parasitierende Protozoen der Klasse Mastigophora)
verursachte und durch Phlebotomen (Sandmücken) über-
tragene Infektionskrankheiten. Resistenzen gegenüber
10 einer Chemotherapie beruhen auf der Amplifikation ei-
niger Gene, die auch bei der Chemoresistenz von Tumoren eine Rolle spielen (Ouellette and Borst, 1991;
Grondin et al., 1998; Arana et al., 1998; Heimeur and
15 Ouellette, 1998; Kundig et al., 1999). Über die Ver-
hinderung Chemotherapie-induzierter Genamplifikation/Rekombination soll die Resistenzbildung verhindert
werden.

20 Die Verwendung von 5-substituierten Nukleosiden zur
Hemmung der Resistenzbildung bei der Zytostatikabe-
handlung ist bereits aus der DE 195 45 892 bekannt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine
25 resistenzfreie Behandlung von durch Bakterien oder
Protozoen hervorgerufenen Infektionskrankheiten zu
ermöglichen.

Diese Aufgabe wird durch die gattungsgemäße Verwen-
30 dung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Die
weiteren Unteransprüche 2 bis 20 zeigen vorteilhafte
Weiterbildungen auf.

Eine resistenzfreie Therapie von Infektionskrankhei-
35 ten aus der Gruppe bakterieller oder durch Protozoen-
hervorgerufenen Infektionen wird dadurch erreicht,

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

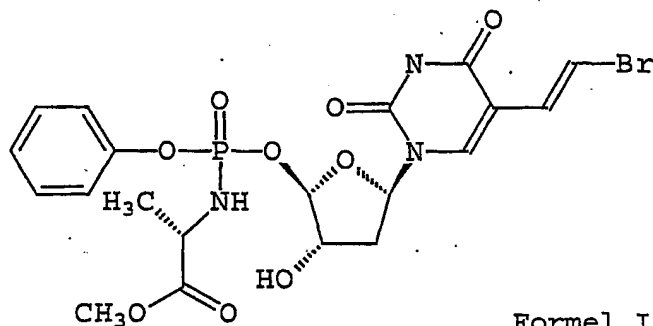
4

daß zusammen mit dem gegen die Infektionskrankheit
aktiven Wirkstoff 5-substituierte Nukleoside und/oder
deren Prodrugs verabreicht werden.

5 Dabei können der aktive Wirkstoff und die 5-substi-
tuierten Nukleoside bzw. deren Prodrugs sowohl in ei-
ner einzigen Formulierung als auch als Kombinati-
onspräparat in getrennten Formulierungen vorliegen.
Dabei kann eine gleichzeitige, getrennte oder zeit-
10 lich abgestufte Anwendung vorliegen.

Bevorzugt werden die 5-substituierten Nukleoside aus-
gewählt aus (E)-5-(2-Bromovinyl)-2-deoxyuridine
(BVDU), dessen Salze, dessen Schutzformen und dessen
15 Prodrugs. Als Prodrug kann dabei vorzugsweise die
Verbindung der Formel I eingesetzt werden.

20



25

Formel I

Als aktive Wirkstoffe zur resistenzfreien Therapie
bakterieller Infektionskrankheiten werden in einer
bevorzugten Ausführungsform Antibiotika eingesetzt.
30 Als die Infektion auslösende Bakterien kommen dabei
wegen der erwiesenen Bedeutung der Rekombination bei
der Resistenzbildung unterschiedslos alle Bakterien
in Frage und wegen der nachgewiesenen Bedeutung der
Genamplifikation z.B. Proteusbakterien, Escherichia
35 coli, Streptokokken und Staphylokokken in Frage.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

5

Für die resistenzfreie Therapie von Malaria oder anderer durch Plasmodien verursachter Infektion werden als aktive Wirkstoffe Antibiotika und/oder Antiinfektiva wie z.B. 4-Aminochinoline eingesetzt. Besonders bevorzugt werden dabei Chloroquin, Amodiaquin, Mepacrin und Sontaquin eingesetzt.

Als weiterer bevorzugter aktiver Wirkstoff gegen Malaria oder anderer durch Plasmodien verursachter Infektion werden Antifolate eingesetzt. Hierzu zählen z.B. Pyrimethamin, Proguanil, Sulphone und Sulphonamide.

Für die resistenzfreie Therapie von Leishmaniasen werden als aktive Wirkstoffe bevorzugt Chemotherapeutika, Antibiotika und/oder Antiinfektiva eingesetzt. Als bevorzugtes Chemotherapeutikum wird dabei Methotrexat verwendet.

Die 5-substituierten Nukleoside bzw. deren Prodrugs werden bevorzugt in solchen Konzentrationen eingesetzt, daß nach der Verabreichung eine Konzentration der 5-substituierten Nukleoside bzw. deren Prodrugs im Blut zwischen 0,01 und 10 µg/mL, besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 5 µg/mL, resultiert.

Die aktiven Wirkstoffe werden je nach Art der Infektionskrankheit in üblichen Konzentrationen verabreicht, wie sie z.B. in gängigen Arzneimittellerverzeichnissen, aufgeführt sind. Hier sei besonders auf die Rote Liste 2001 (Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main) verwiesen.

Die Verabreichung sowohl der aktiven Wirkstoffe als auch der 5-substituierten Nukleoside kann durch Injektion, oral, rektal, intravaginal, intranasal

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

6

und/oder durch lokale Applikation erfolgen.

5 Neben dem aktiven Wirkstoff und den 5-substituierten Nukleosiden können als weitere Zusatzstoffe wäßrige und nicht-wäßrige Lösungsmittel, Stabilisatoren, Sus-
pensions-, Dispersions- und Benetzungsmittel in den
Formulierungen eingesetzt werden. Als zusätzliche Ad-
ditive kommen z.B. Polyethylenglykole, Farbstoffe und
10 Parfümierungsstoffe in Frage. Die Formulierung kann
dabei in Form eines Pulvers, Puders, einer Suspensi-
on, einer Lösung, einer Emulsion, einer Salbe oder
einer Paste erfolgen.

15 Anhand der folgenden Beispiele und der Figuren 1 bis
10 soll der erfindungsgemäße Gegenstand näher erläu-
tert werden, ohne diesen auf diese Beispiele zu be-
schränken.

20 **1. Beispiel: Verhinderung der Resistenzbildung bei
Bakterien**

Zur Testung der Wirksamkeit von BVDU wurde Escheri-
chia coli J53 als gramnegativer Modellorganismus ver-
25 wendet. Dieser trägt das in der Natur vorkommende
Plasmid RP4, auf dem Resistenzen gegenüber Ampicil-
lin, Tetracyclin und Kanamycin codiert sind.

30 **1.1 Anpassung an Kanamycin**

Kanamycin ist ein natürlich vorkommendes Aminoglyko-
sid-Antibiotikum. Es wird für die Behandlung bakteri-
eller Infektionen eingesetzt, wenn es nicht möglich
ist, Penicillin oder weniger toxische Antibiotika zu
35 verwenden. Einsatzbereiche sind u.a. Infektionen der
Knochen, der Atmungswege und der Haut sowie kompli-

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

7

zierte Harnwegsinfektionen und Endokarditis.

5 In Wachstumsversuchen mit Kanamycin (64 $\mu\text{g/ml}$) wurde eine langsame Anpassung, d.h. Resistenzbildung, von E. coli J53 (RP4) an diese Konzentration des Antibiotikums erreicht. In Gegenwart von BVDU (1 $\mu\text{g/ml}$) trat eine Hemmung dieser Resistenzbildung/Anpassung ein. Die Ergebnisse sind in den Figuren 1 und 2 dargestellt.

10 Die allmähliche Anpassung an 64 $\mu\text{g/ml}$ Kanamycin führte zu einer stabilen Veränderung des Resistenzspektrums gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum.

15 Für die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden zunächst Vorkulturen verwendet, für die Antibiotika-freies Nährmedium direkt aus gefrorenen Glycerinkulturen beimpft worden war. Der gegenüber 64 $\mu\text{g/ml}$ Kanamycin resistent gewordene Stamm wies mit
20 128 $\mu\text{g/ml}$ eine 4fach erhöhte MHK gegenüber dem Ausgangsstamm auf (Fig. 3). Der in Gegenwart von 1 $\mu\text{g/ml}$ BVDU gewachsene Stamm, der keine Resistenz gegenüber 64 $\mu\text{g/ml}$ Kanamycin erreicht hatte, zeigte bereits ab
25 16 $\mu\text{g/ml}$ Kanamycin Wachstumshemmung. Jedoch führten auch höhere Antibiotikum-Konzentrationen noch zum Auswachsen des Inokulums. Die Wachstumshemmung verhinderte aber das Erreichen einer größeren Zelldichte in der Bakterienkultur.

30 Zur Testung der Stabilität der spezifischen Resistenzmerkmale der E. coli-Stämme wurde die MHK-Bestimmung wiederholt. Die bereits getesteten Vorkulturen wurden dazu erneut in Antibiotika-freiem Nährmedium angezogen und auf ihre Kanamycin-Resistenz ge-
35 prüft. Die Resistenzspektren des Ausgangsstammes und des gegenüber 64 $\mu\text{g/ml}$ Kanamycin angepassten Stammes

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

8

blieben unverändert. Unterschiede zeigten sich jedoch bei dem mit 64 µg/ml Kanamycin + 1 µg/ml BVDU vorbehandelten Stamm. Das Auswachsen des Inokulums wurde hierbei ab einer Konzentration von 32 µg/ml Kanamycin vollständig verhindert. Damit entsprach die MHK dieses Stammes der des Ausgangsstammes. Die Ergebnisse sind in Figur 4 dargestellt.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass BVDU die Resistenzbildung gegenüber Antibiotika verhindert und die Sensitivität gegenüber den Antibiotika in einem bestimmten Konzentrationsbereich erhöht.

1.2 Anpassung an Amikacin

Amikacin wirkt gegen Erreger, die gegen die übrigen Aminoglykoside resistent sind. Es wird bei schweren infektiösen Erkrankungen der Nieren, Harn- und Geschlechtsorgane und bei Infektionen der Atemwege und des Magen-Darm-Trakts gegeben.

In Wachstumsversuchen mit Amikacin (0,25 µg/ml) wurde eine langsame Anpassung, d.h. Resistenzbildung, von E. coli J53 (RP4) an diese Konzentration des Antibiotikums erreicht. In Gegenwart von BVDU (2 µg/ml) trat eine Hemmung dieser Anpassung ein (Fig. 5).

Die allmähliche Anpassung an 0,25 µg/ml Amikacin führte zu einer stabilen Veränderung des Resistenzspektrums gegenüber dem eingesetzten Antibiotikum.

Der gegenüber 0,25 µg/ml Amikacin resistent gewordene Stamm wies mit 2 µg/ml eine 8fach erhöhte minimale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber dem Ausgangsstamm auf. Der in Gegenwart von 2 µg/ml BVDU gewachsene Stamm, der keine Resistenz gegenüber 0,25 µg/ml Ami-

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

9

kacin erreicht hatte, zeigte bereits ab 0,125 µg/ml Amikacin Wachstumshemmung. Diese Hemmung verhinderte auch bei höheren Antibiotikum-Konzentrationen das Erreichen einer größeren Zelldichte in der Bakterienkultur. Die Ergebnisse sind aus Figur 6 zu entnehmen.

2. Beispiel: BVDU-bedingte Wachstumshemmung nach Aminoglykosid/BVDU-Vorbehandlung

Zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Kanamycin bzw. Amikacin gegenüber Aminoglykosid/BVDU-vorbehandelten E. coli J53 (RP4)-Stämmen wurden standardmäßig Vorkulturen verwendet, die keine Zusätze im Anzuchtmedium enthielten (Erholungsphase). Daneben wurde in Vergleichsexperimenten getestet, inwieweit der Zusatz von BVDU zu den antibiotikafreien Vorkulturen das Resistenzspektrum der Stämme verändert.

Die Anwesenheit von BVDU (1 bzw. 2 µg/ml) in der Vorkultur oder/und die durch Übertrag in den MHK-Ansätzen vorhandene geringe BVDU-Menge (0,04-0,05 µg/ml) reichten aus, um das Wachstum von Aminoglykosid/BVDU-vorbehandelten E. coli-Stämmen auch in Abwesenheit des Antibiotikums nachhaltig einzuschränken. Im Vergleich dazu entsprach bei zusatzfreier Vorkultur das Wachstum ohne Antibiotikum dem des unbehandelten E. coli-Stammes. Die Ergebnisse sind in den Figuren 7 und 8 dargestellt.

30

Zusammenfassend bedeutet dies, dass BVDU nach Absetzen eines Antibiotikums auch allein wirkt. BVDU ohne Vorbehandlung (Antibiotikum + BVDU) entfaltet keine Wirkung und ist nicht toxisch.

35

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

10

3. Beispiel: Verhinderung der Resistenzbildung bei Protozoen

5 Verhinderung der Resistenzbildung bei Zooflagellaten (Leishmanien) durch die gleichzeitige Gabe des anti-rekombinogenen 5-substituierten Nukleosids (E)-5-(2-bromovinyl)2'-deoxyuridine (BVDU) mit Methotrexat.

10 Infektiös sind auch Protozoen des Stammes Zooflagellata wie z.B. Trypanosoma als Erreger der Schlafkrankheit und Leishmanien (intrazellulär parasitierende Protozoen der Klasse Mastigophora) als Erreger der Leishmaniasen. Resistenzen gegenüber einer Chemotherapie beruhen sowohl bei Trypanosomen (Wilson et al., 1991) als auch Leishmanien (Ouellette and Borst, 15 1991; Grondin et al., 1998; Arana et al., 1998; Haimour and Ouellette, 1998; Kundig et al., 1999) auf der Amplifikation einiger Gene, die auch bei der Chemoresistenz von Tumoren eine Rolle spielen. Über die Verhinderung Chemotherapie-induzierter Rekombination/Genamplifikation soll die Resistenzbildung verhindert werden.

25 Methotrexat (MTX) resistente Zellen von Leishmania donovani wurden durch stufenweise Erhöhung der MTX-Konzentrationen von 5 auf 10, von 10 auf 50 und von 50 auf 100 μ M MTX erzeugt. Eingesät in das Wachstumsmedium wurden jeweils 5×10^6 Zellen/ml. Für jeden neuen Ansatz wurden die Zellen wieder auf 5×10^6 Zellen/ml 30 verdünnt. Die Zellen wurden immer dann der nächsthöheren MTX-Konzentration ausgesetzt, wenn sich die Zellteilungsrate der MTX-ausgesetzten Zellen auf Kontrollniveau stabilisiert hatte. Dies war nach jeweils etwa drei bis vier Passagen möglich. Setze man den 35 Kulturen gleichzeitig 1 μ g/ml BVDU zu, so erreichte

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

11

5 die Zellteilungsrate niemals das Kontrollniveau,
d.h., die Zellen entwickelten im Gegensatz zu den mit
MTX allein behandelten Zellen keine Resistenz gegen-
über der Behandlung. Vereinfacht ist das Ergebnis
dieses Versuchs in den Figuren 9 und 10 zu sehen.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

12

Patentansprüche

1. Verwendung von 5-substituierten Nukleosiden
und/oder derer Prodrugs zusammen mit mindestens
5 einem aktiven Wirkstoff zur Herstellung eines
Arzneimittels oder Kombinationspräparats zur re-
sistenzfreien Therapie von durch Bakterien oder
Protozoen hervorgerufenen Infektionskrankheiten.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass 5-substituierte Nu-
kleoside bzw. deren Prodrugs und der aktive
Wirkstoff in einer einzigen Formulierung vorlie-
gen.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass 5-substituierte Nu-
kleoside bzw. deren Prodrugs und der aktive
Wirkstoff in getrennten Formulierungen vorlie-
gen.
- 20 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass die 5-substi-
tuierten Nukleoside ausgewählt sind aus (E)-5-
25 (2-Bromovinyl)-2-deoxyuridine (BVDU), dessen
Salzen, dessen Schutzformen und dessen Prodrugs.
5. Verwendung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, dass als Prodrug die
30 Verbindung der Formel I eingesetzt wird

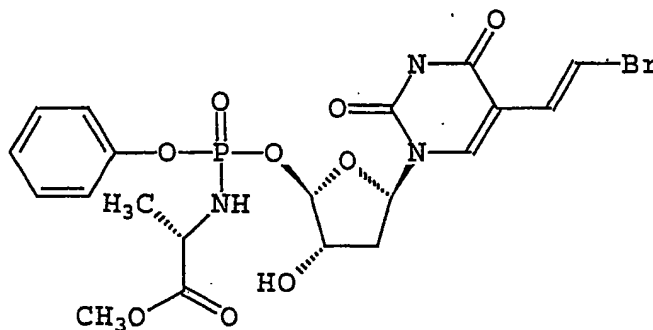
WO 02/067951

PCT/EP02/01890

13

5

Formel I



10

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass zur resistenzfreien Therapie bakterieller Infektionskrankheiten als aktive Wirkstoffe Antibiotika eingesetzt werden.

15

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Bakterien ausgewählt sind aus der Gruppe der Proteusbakterien, Escherichia coli, Streptokokken und Staphylokokken.

20

25

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass zur resistenzfreien Therapie von Malaria oder anderer durch Plasmodien verursachter Infektionen als aktive Wirkstoffe Antibiotika und/oder Antinfektiva wie z.B. 4-Aminochinoline eingesetzt werden.

30

9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinin-Derivate ausgewählt sind aus der Gruppe Chloroquin, Amodiaquin, Mepacrin und Sontaquin.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass zur resistenzfreien

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

14

Therapie von Malaria oder anderer durch Plasmodien verursachter Infektionen als aktive Wirkstoffe Antifolate eingesetzt werden.

- 5 11. Verwendung nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, dass die Antifolate ausgewählt sind aus der Gruppe Pyrimethamin, Proguanil, Sulphone und Sulphonamide.
- 10 12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass zur resistenzfreien Therapie von Leishmaniasen als aktive Wirkstoffe Chemotherapeutika, Antibiotika und/oder Antiinfektiva eingesetzt werden.
- 15 13. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass als Chemotherapeutikum Methotrexat eingesetzt wird.
- 20 14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet, dass die 5-substituierten Nukleoside bzw. deren Prodrugs in Konzentrationen eingesetzt werden, derart dass eine Blutkonzentration von 0,01 bis 10 µg/mL resultiert.
- 25 15. Verwendung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet, dass die 5-substituierten Nukleoside bzw. deren Prodrugs in Konzentrationen eingesetzt werden, derart dass eine Blutkonzentration von 0,05 bis 5 µg/mL resultiert.
- 30

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

15

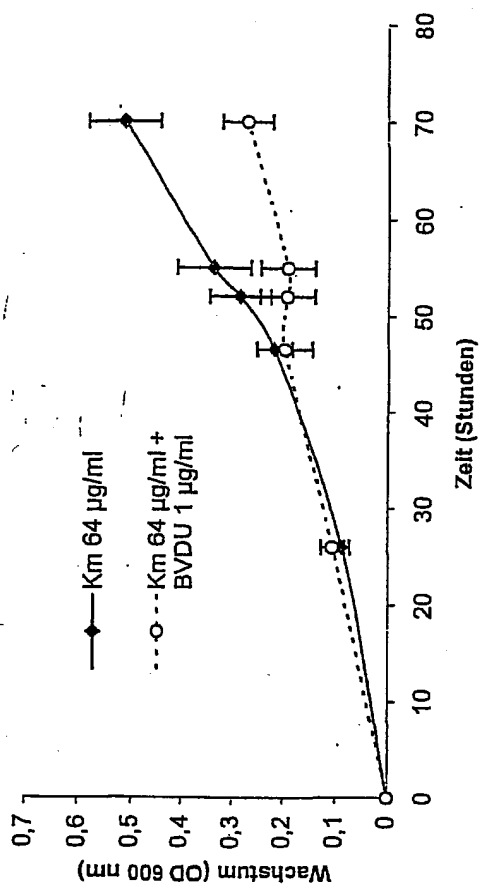
- 5
16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die aktiven Wirkstoffe in für die Infektionskrankheiten üblichen Konzentrationen eingesetzt werden.
- 10
17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichung durch Injektion, oral, rektal, intravaginal, intranasal und/oder durch lokale Applikation erfolgt.
- 15
18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass weitere Zusatzstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe wäßrige und nicht-wäßrige Lösungsmittel, Stabilisatoren, Suspensions-, Dispersions- und Benetzungsmittel.
- 20
19. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass weitere Additive ausgewählt sind aus der Gruppe Polyethylenglykole, Farbstoffe und Parfümierungsstoffe.
- 25
20. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 19 in Form eines Pulvers, Puders, Suspension, Lösung, Emulsion, Salbe oder Paste.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

1/10

Fig. 1



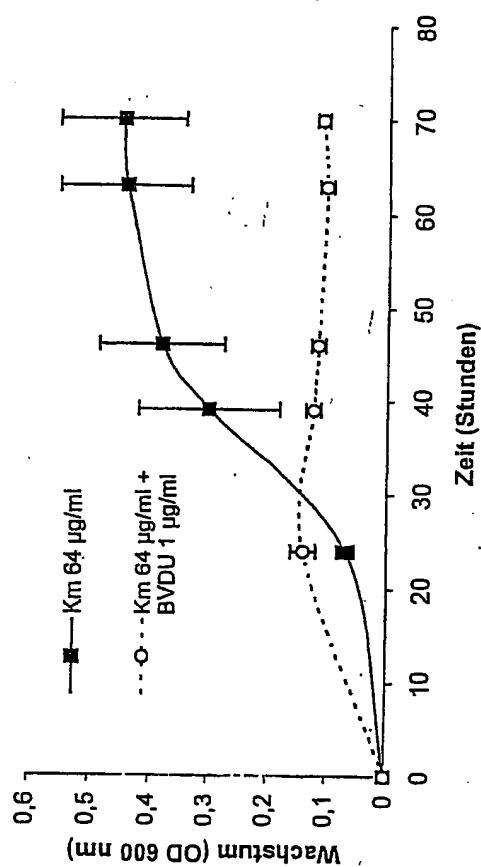
Hemmung der Resistenzbildung /Anpassung von *E. coli* J53 (RP4) an Kanamycin durch BVDU. Es wurden je 10 Parallelansätze in 10 ml NB-Medium ausgewertet.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

2/10

Fig. 2



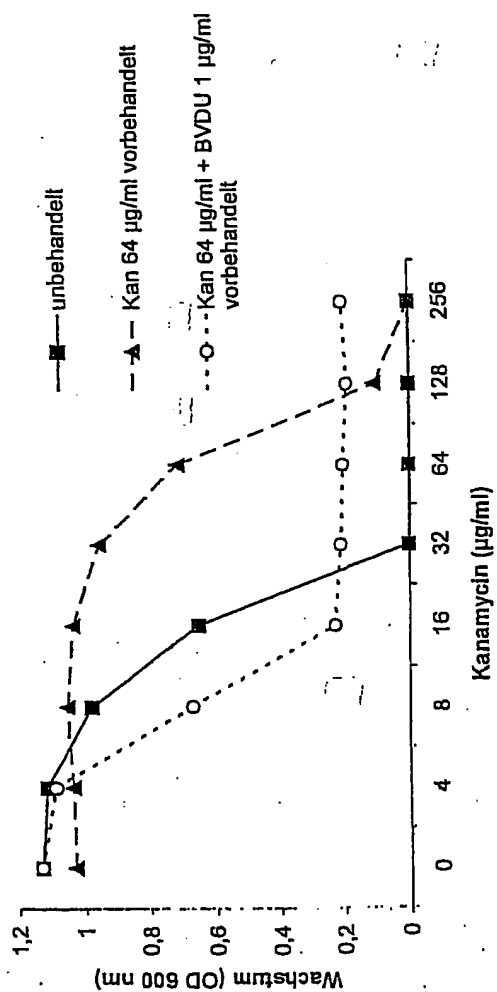
Hemmung der Resistenzbildung /Anpassung von *E. coli* J53 (RP4) an Kanamycin durch BVDU (Wiederholungsversuch). Es wurden je 5 Parallelansätze in 10 ml NB-Medium ausgewertet.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

3/10

Fig. 3



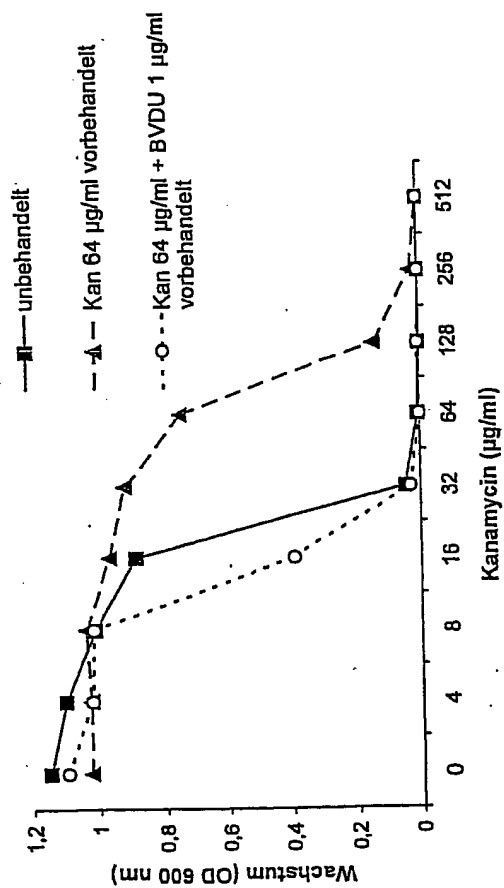
Vergleich der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Kanamycin bei unterschiedlich resistenten/angepassten *E. coli* J53-Stämmen (1x Vorkultur in zusatzfreiem NB-Medium).

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

4/10

Fig. 4



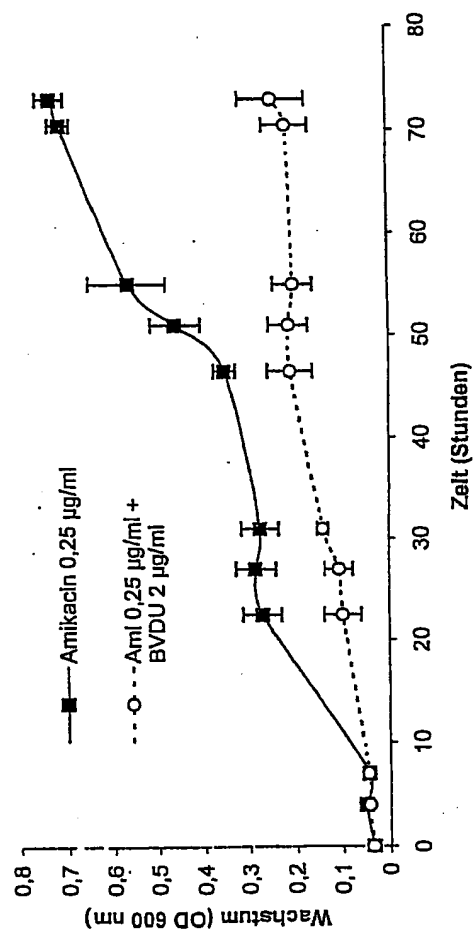
Vergleich der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Kanamycin bei unterschiedlich angepassten *E. coli* J53-Stämmen (2x Vorkultur in zusatzfreiem NB-Medium).

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

5/10

Fig. 5



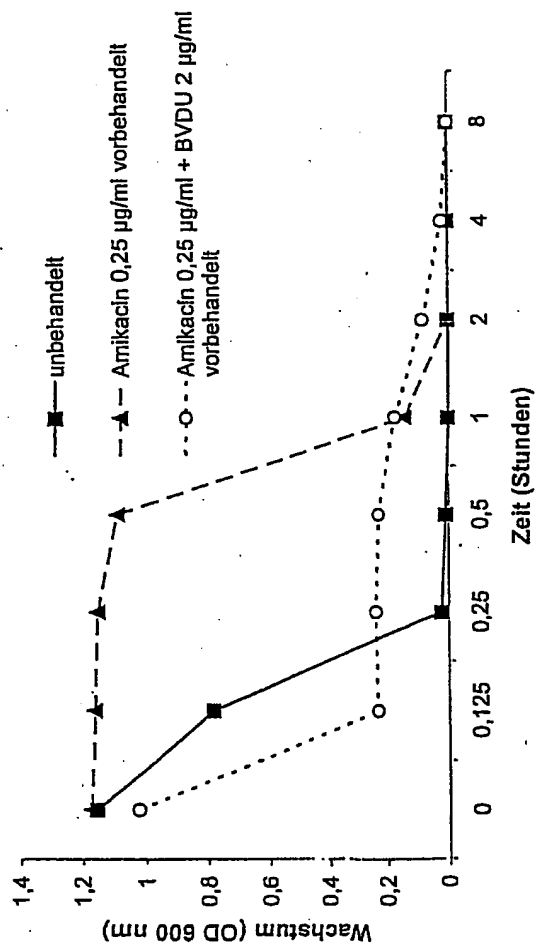
Hemmung der Resistenzbildung /Anpassung von *E. coli* J53 (RP4) an Amikacin durch BVDU.
Es wurden je 3-4 Parallelansätze in 10 ml NB-Medium ausgewertet.

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

6/10

Fig. 6



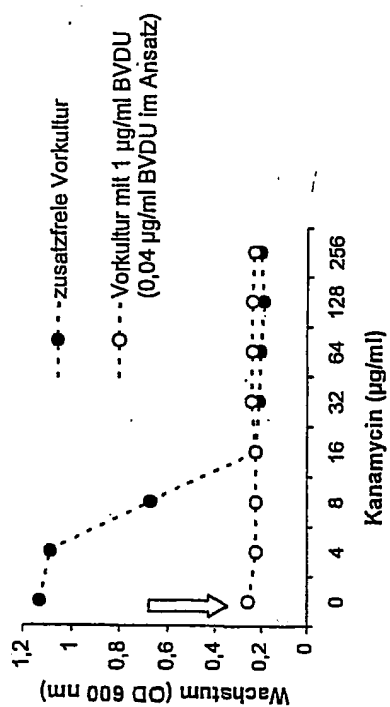
Vergleich der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Amikacin bei unterschiedlich angepassten *E. coli* J53-Stämmen (2x Vorkultur in zusatzfreiem NB-Medium).

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

7/10

Fig. 7



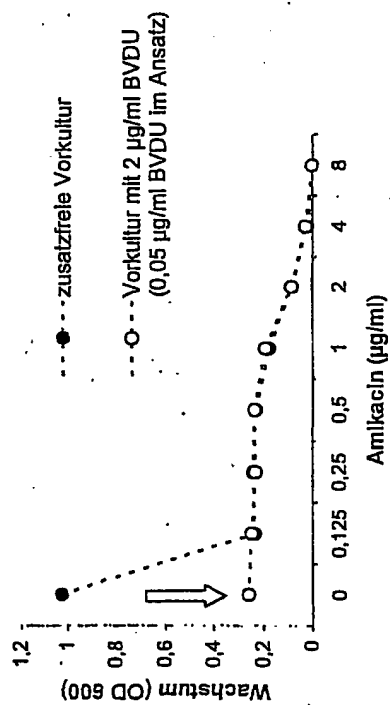
Bestimmung der MHK von Kanamycin gegenüber einem *E. coli* J53 (RP4)-Stamm, der in Gegenwart von BVDU (1 µg/ml) keine stabile Resistenz gegenüber 64 µg/ml Kanamycin entwickelte. Mit dem Inokulum (5 %) wurden bei BVDU-Vorkultur geringe Mengen an BVDU in die MHK-Ansätze übertragen (Endkonzentration: 0,04 µg/ml).

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

8/10

Fig. 8



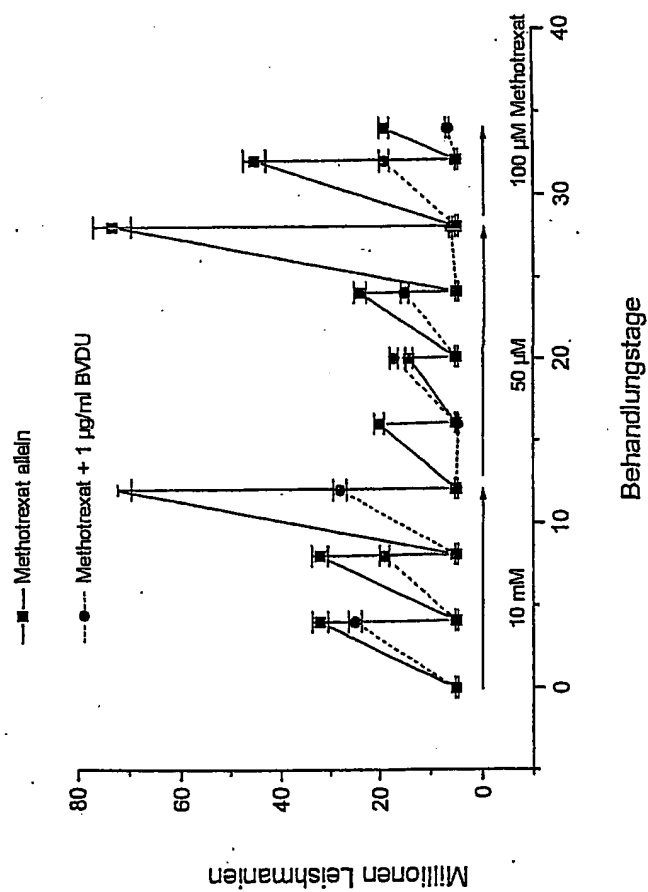
Bestimmung der MHK von Amikacin gegenüber einem *E. coli* J53 (RP4)-Stamm, der in Gegenwart von BVDU (2 µg/ml) keine stabile Resistenz gegenüber 0,25 µg/ml Amikacin entwickelte. Mit dem Inokulum wurden bei BVDU-Vorkultur geringe Mengen an BVDU in die MHK-Ansätze übertragen (Endkonzentration: 0,05 µg/ml).

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

9/10

Fig. 9



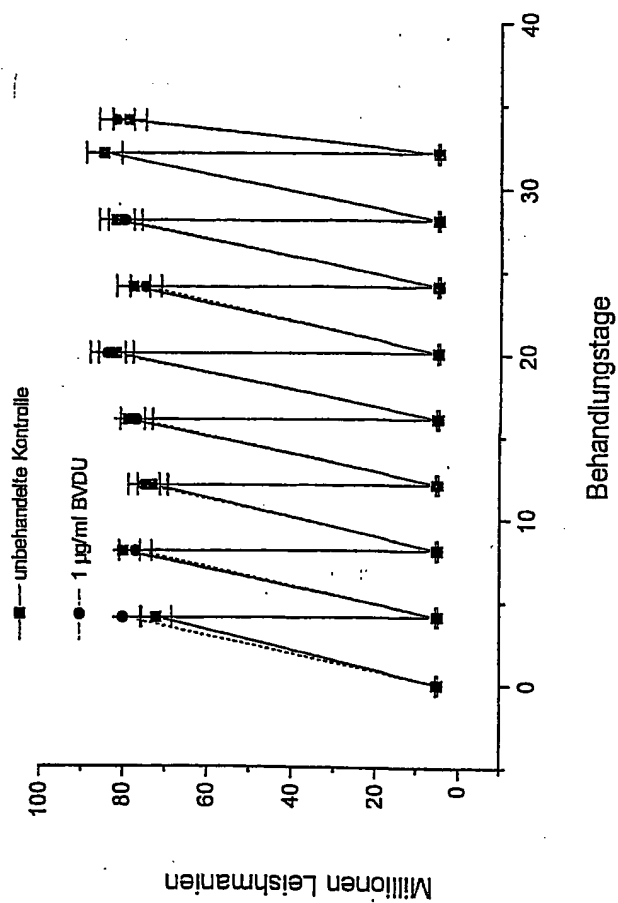
Hemmung der Resistenzbildung /Anpassung L. donovani an Methotrexat durch BVDU.
Dargestellt ist der Mittelwert aus drei Einzelversuchen)

WO 02/067951

PCT/EP02/01890

10/10

Fig. 10



BVDU allein hat keine Wirkung auf *L. donovani*. Dargestellt ist der Mittelwert aus drei Einzelversuchen).

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. September 2002 (06.09.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/067951 A3

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/7072**,
A61P 33/00 // (A61K 31/7072, 31:4706)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01890

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. Februar 2002 (22.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 08 851.5 23. Februar 2001 (23.02.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **RESPROTECT GMBH** [DE/DE]; Fieldstrasse 34, 01307 Dresden (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **FAHRIG, Rudolf, Hinrich, Hermann** [DE/DE]; Fritz-Goy-Weg 3, 30657 Hannover (DE). **SONNTAG, Denise** [DE/DE]; Tzschimmerstrasse 36, 01309 Dresden (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 20. März 2003

(74) Anwalt: **PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR**;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/067951 A3

(54) Title: USE OF 5-SUBSTITUTED NUCLEOSIDES AND/OR PRODRUGS THEREOF IN THE RESISTANCE-FREE TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 5-SUBSTITUIERTEN NUKLEOSIDEN UND/ODER DEREN PRODRUGS ZUR RESISTENZFREIEN THERAPIE VON INFektionsKRANKHEITEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of 5-substituted nucleosides and/or prodrugs thereof together with at least one active substance in order to produce a medicament or combination preparation used in the resistance-free treatment of infectious diseases caused by bacteria or protozoa.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Nukleosiden und/oder derer Prodrugs zusammen mit mindestens einem aktiven Wirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels oder Kombinationspräparates zur resistenzfreien Therapie von durch Bakterien oder Protozoen hervorgerufenen Infektionskrankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/01890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/7072 A61P33/00 //(A61K31/7072, 31:4706)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PANCHEVA, S. N.: "Methotrexate potentiates anti-herpes simplex virus type 1 activity of E-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine." ACTA VIROLOGICA, (1995) VOL. 39, NO. 2, PP. 117-119., XP008010809 abstract	1-20
A	DE 195 45 892 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 12 June 1997 (1997-06-12) cited in the application abstract	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

21 November 2002

Date of mailing of the International search report

05/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP02/01890

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

1-20

See Supplemental sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. EP02/01890

Continuation of I.2

Claims: 1-20

The current Claims 1-20 relate to products that are defined (*inter alia*) by the following parameters: "5-substituted nucleosides and/or their prodrugs", "active substances", "antibiotics", "antiinfectives", "antifolates" and "chemotherapeutics".

The use of these parameters in the given context has to appear as lacking in clarity (PCT Article 6). It is impossible to compare the parameters selected by the applicant with the relevant prior art disclosure. The lack of clarity is such that it makes it impossible to carry out a meaningful complete search. The search was therefore limited to the products specifically defined in Claims 4, 5, 9, 11 and 13.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No
PCT/EP 02/01890

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19545892 A	12-06-1997	DE 19545892 A1	12-06-1997
		AT 222765 T	15-09-2002
		BR 9607109 A	04-11-1997
		WO 9623506 A1	08-08-1996
		DE 59609590 D1	02-10-2002
		EP 0806956 A1	19-11-1997
		JP 11502515 T	02-03-1999
		NO 973529 A	01-10-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internatl. s Aktenzeichen

PCT/EP 02/01890

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7 A61K31/7072 A61P33/00 //(A61K31/7072,31:4706)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
BIOSIS, EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	PANCHEVA, S. N.: "Methotrexate potentiates anti-herpes simplex virus type 1 activity of E-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine." ACTA VIROLOGICA, (1995) VOL. 39, NO. 2, PP. 117-119., XP008010809 Zusammenfassung	1-20
A	DE 195 45 892 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG) 12. Juni 1997 (1997-06-12) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-20
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. November 2002		05/12/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Leherte, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01890

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-20
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 02 01890

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-20

Die geltenden Patentansprüche 1-20 sind auf Produkte, die (u.a.) mittels folgender Parameter definiert werden, zu beziehen: "5-substituierte Nukleoside und/oder derer Prodrugs", "aktive Wirkstoffe", "Antibiotika", "Antiinfektiva", "Antifolate" und "Chemotherapeutika".

Die Verwendung dieser Parameter muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Es ist unmöglich, die vom Anmelder gewählten Parameter mit dem zu vergleichen, was der Stand der Technik hierzu offenbart. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf die Produkte wie spezifisch definiert in den Ansprüchen 4, 5, 9, 11 und 13.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat.

Aktenzeichen

PCT/EP 02/01890

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19545892 A	12-06-1997	DE 19545892 A1	12-06-1997
		AT 222765 T	15-09-2002
		BR 9607109 A	04-11-1997
		WO 9623506 A1	08-08-1996
		DE 59609590 D1	02-10-2002
		EP 0806956 A1	19-11-1997
		JP 11502515 T	02-03-1999
		NO 973529 A	01-10-1997